

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°
592

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles MIGNEN

Né le 26 Juillet 1914, à Palluan (Vendée)

**Contribution à l'Étude
des Anémies pernicieuses**

(La Valeur et les Difficultés du Traitement)

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1939

305

DOCTORAL THESIS

THE HISTORY OF THE
FRENCH REVOLUTION

by
J. M. G. LECLERCQ

DOCTORAL THESIS

(Submitted to the Faculty of Letters)

UNIVERSITY OF LIEGE

ALL RIGHTS RESERVED
No part of this publication
may be reproduced without
the permission of the
University of Liege

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles MIGNEN

Né le 26 Juillet 1914, à Palluan (Vendée)

**Contribution à l'Étude
des Anémies pernicieuses**

(La Valeur et les Difficultés du Traitement)

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNE
41 et 43, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAGINEL-LAVASTI.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBE.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Hen ri) Pathologie médicale.
 BERNARD Etie nne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Ju stin). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GASTINEL ... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Patholog.
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN ... Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER ... Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV

AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
JONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADO			
SEZARY			

MM. —	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et quelle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation .

A MON PERE, LE DOCTEUR CHARLES MIGNEN

*dont l'activité médicale est pour
moi le plus bel exemple de dévouement
et d'honneur.*

A MA MERE

*Je suis heureux de leur redire ici
ma profonde affection et toute ma
reconnaissance.*

A MA FIANCEE

*En témoignage de mon très grand
amour et en souvenir de nos années
d'études à l'Ecole de Médecine et
Pharmacie de Nantes.*

A MON FRERE

A MA SŒUR

A MES GRANDS-PARENTS

A MADAME DELAROCHE

A MON ONCLE,
SON EXCELLENCE MONSEIGNEUR MIGNEN
Archevêque de Rennes

A MON ONCLE, LE DOCTEUR ARSENE MIGNEN

A MES COUSINS
les Docteurs Marie-Joseph et Arsène MIGNEN,
Charles BIRET, René HERVE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Conseiller technique sanitaire
au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général des Services Techniques
d'Hygiène à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de nos sentiments respec-
tueux et reconnaissants.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE DAMANY

Professeur de Clinique médicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes

*Qui nous a inspiré ce travail et
guidé par ses conseils.*

*En témoignage de notre profond
respect et de notre vive gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE NANTES

Stage

Monsieur le Professeur SEBILEAU,
Monsieur le Professeur Gilbert SOURDILLE.

Externat

Monsieur le Professeur Yves BUREAU,
Monsieur le Professeur FAVREUL,
Monsieur le Docteur CASTAGNARY,
Monsieur le Professeur LEROUX,
Monsieur le Docteur DUVERGER,
Monsieur le Professeur PICARD.

*Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
gratitude.*

A MES AUTRES MAITRES

Monsieur le Professeur AUVIGNE,
Monsieur le Professeur PICHAT,
Monsieur le Professeur VERAN,
Monsieur le Professeur PERRIN,
Monsieur le Docteur J.-U. MONNIER.

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT
ET DE L'INTERNAT

INTRODUCTION

L'anémie « idiopathique » fut décrite pour la première fois en 1849 par Thomas Addison, dans ses publications sur les capsules surrénales, et ce n'est qu'en 1872 que Biermer publia ses « 15 cas d'anémie progressive pernicieuse ». S'il fallait citer tous les auteurs qui ont fait autorité dans l'étude de l'anémie pernicieuse, la liste serait longue et nous pourrions en oublier, car l'anémie pernicieuse progressive décrite par von Biermer est aujourd'hui démantelée. Si l'on admet généralement qu'il s'agit d'un syndrome clinique et hématologique résultant de causes variées, si le traitement par la méthode de Whipple s'est révélé presque spécifique de l'affection, le problème pathogénique demeure encore obscur.

Nous n'avons pas l'intention dans cette étude de résoudre ce problème, mais nous voulons publier quelques cas d'anémie pernicieuse traités à l'Hôtel-

Dieu de Rennes, qui nous ont permis un certain nombre de remarques; ce sont :

1° En sémiologie, le pouls unguéal;

2° En thérapeutique, l'efficacité remarquable de la méthode de Whipple, ses difficultés et ses causes d'échec;

3° La gravité de certaines anémies symptomatiques, en particulier de l'anémie pernicieuse gravidique, et son traitement.

ETIOLOGIE

Parmi les *causes* invoquées de l'anémie pernicieuse et qui sont, entre autres, l'hérédité morbide, les reliquats des maladies infectieuses et les mauvaises conditions hygiéniques, nous retiendrons surtout la grossesse et la misère physiologique.

Pendant la grossesse, l'anémie fréquente peut revêtir une gravité particulière et prendre le type pernicieux. Cette anémie, telle qu'elle résulte de l'article d'Aubertin paru dans la *Presse médicale* du 5 janvier 1924, de la thèse de Vincent (1927) et de nombreuses autres publications, impose un pronostic toujours très grave et pose un problème thérapeutique souvent délicat. Nous rapportons dans notre thèse un cas d'anémie gravidique dont l'issue fut fatale et quatre cas d'anémie post-gravidique. La prédominance de l'anémie pernicieuse dans le sexe féminin est d'ailleurs remarquable.

La misère physiologique est une cause extrêmement favorable. La plupart de nos malades étaient des miséreuses, soit par la faute de leur mari alcoo-

lique, soit à cause de leur propre alcoolisme, de leur incapacité ou de leur incurie.

Les influences du paludisme, de la syphilis, de la tuberculose sont assurément bien établies, comme celles des maladies aiguës, fièvre typhoïde, par exemple, des auto-intoxications, des intoxications exogènes par le plomb, le phosphore, le benzol. Il en est de même du cancer, des parasites intestinaux : ankylostomes, botryocéphales, et des lésions produites par le radium.

Mais, à côté de ces anémies symptomatiques, il existe d'autres anémies qui sont dites *essentielles* ou *cryptogénétiques*. Leur cause nous est inconnue et le problème pathogénique qu'elles posent reste entier. Caste l'explique par une carence du « facteur antianémique » ; mais l'étiologie de cette carence reste obscure. Ces anémies avec signes de rénovation sanguine sont dites plastiques et sont communément désignées sous le nom de maladie de Biermer.

Entre anémie symptomatique et anémie pernicieuse cryptogénétique, aucun signe clinique ou hématologique essentiel ne diffère, la cause seule est plus ou moins décelable.

ETUDE CLINIQUE

L'accord sur les symptômes présentés par un malade atteint d'anémie pernicieuse est unanime. Aussi, au cours de notre exposé, nous n'avons pas la prétention d'y apporter de modification ou de complément; nous serons seulement amené à exposer une particularité clinique que nous avons eu l'occasion d'observer chez un de nos malades.

Le début de l'affection a pour caractère essentiel et d'ailleurs classique d'être lent, progressif, continu. La pâleur du visage, qui peut s'accompagner d'un subictère des conjonctives, l'essoufflement, les palpitations, les troubles gastriques dominent la scène. Ces symptômes se développent peu à peu en plusieurs semaines et bientôt se constitue le syndrome que nous allons décrire.

L'aspect du malade devient typique : il nous apparaît avec une pâleur particulière, légèrement cireuse, qui n'est pas la teinte jaune du cancer, mais « la pâleur de la mort » décrite par Hayem. La

peau est parfois sèche, pigmentée, les cheveux tombent, les ongles s'épaississent et deviennent friables; on peut noter des hémorragies cutanées. Mais si la pâleur est constante, les autres symptômes font souvent défaut, l'état général reste bon, une légère bouffissure de la face, un peu d'œdème peuvent masquer le début d'amaigrissement.

Cliniquement, le praticien est avant tout frappé par les atteintes en proportions variables du tube digestif et du système nerveux.

Très importants, en effet, sont *les troubles digestifs*. Ils apparaissent et augmentent avec l'anémie. La langue est lisse et vernissée, c'est la glossite de Hunter; à une polyphagie de début succède rapidement une *anorexie* d'abord élective pour les viandes, puis généralisée avec vomissements, d'où difficulté d'alimenter les malades et de leur appliquer les différents traitements par voie buccale. Ces troubles augmentent avec l'anémie et deviennent toujours manifestes.

L'examen du *suc gastrique* est très important; dans la majorité des cas, on note en effet de l'*achlorydrie* (von Mernig, Hayem, Croftau, Growitz); exceptionnellement, on a signalé une acidité normale du suc gastrique.

La *gastroscopie* apporte des éléments nouveaux sur l'état de l'estomac dans l'anémie pernicieuse;

Paul Chevallier et Moutier ont décrit nettement son aspect et ont noté son atrophie diffuse, avec aires nacrées qui, à la période d'état, se détachent sur le fond rose ou grisâtre, et son atrophie intense et généralisée à la période avancée de la maladie.

Les *troubles intestinaux* sont également fréquents : diarrhée rebelle, incoercible, alternant avec une constipation accusée. Le *foie*, classiquement peu touché, est parfois augmenté de volume et douloureux. La *rate* n'est pas perceptible.

Les urines, diminuées en cas de diarrhée ou de vomissements répétés, se chargent de pigments : urobiline, indican. Le fer existe en quantité exagérée.

Le *syndrome nerveux* est souvent le syndrome le plus complet. Nombreuses sont les observations publiées sur les formes neuro-anémiques; notre ami, le D^r Romieux, en publiait six cas l'an dernier dans sa thèse.

Ce sont des manifestations nerveuses, le plus souvent d'origine médullaire, unies à des troubles anémiques. Nous distinguerons différentes formes cliniques, suivant la localisation des lésions :

1° *La dégénérescence combinée médullaire subaiguë*, caractérisée par :

- des symptômes d'anémie,
- des troubles nerveux.

a) *Paresthésies* : engourdissements, fourmillements, sensations anormales diverses dans les membres inférieurs et supérieurs.

b) *Troubles moteurs* : lourdeur des jambes, fatigue rapide, parfois légère incoordination. A la période d'état, ces troubles augmentent, la démarche devient incoordonnée et spasmodique. On note un signe de Romberg, de la diminution de la force des fléchisseurs. Les réflexes sont variables, tantôt vifs ou polycinétiques, tantôt diminués ou abolis; le clonus du pied et le signe de Babinski bilatéral sont fréquents.

c) *La sensibilité* superficielle reste intacte, *la sensibilité profonde* subit une atteinte précoce et importante. Les troubles portent surtout sur le sens de position et la perception des vibrations (diapason) et quelquefois sur le sens stéréognostique.

2° *Dans la forme pseudo-tabétique*, les lésions sont alors localisées aux cordons postérieurs, plus exactement, pour Déjerine, « aux fibres longues radiculaires des cordons postérieurs ».

3° *Avec la forme paraplégique pure*, prédominent les phénomènes spasmodiques, les lésions paraissent limitées aux cordons latéraux. Mais cliniquement les troubles de la sensibilité profonde indiquent que les cordons postérieurs sont également atteints.

Avec Olmer et Roger, nous pouvons grouper ces trois formes dans un groupe médullo-anémique, auquel convient le terme de syndrome de Lichtein.

4° *Les formes polynévritiques* avec atrophie des muscles, surtout de la loge antéro-externe de la jambe, tronc nerveux douloureux, abolition des réflexes, parfois pseudo-tabes polynévritique.

5° *Les formes psychiques*, bien décrites par Langhton, qui a montré que parfois un examen de sang pratiqué chez un sujet neurasthénique, fatigué, chez une hystérique, avait fait diagnostiquer une anémie pernicieuse. Notons qu'il est assez rare de trouver des formes psychiques sans participation médullaire.

Si les symptômes digestifs et neurologiques sont cliniquement les symptômes majeurs de l'anémie pernicieuse, les signes respiratoires et cardio-vasculaires méritent cependant d'être décrits.

L'appareil respiratoire reste peu atteint, aucune lésion n'est décelable; cependant, le malade s'essouffle au moindre effort, une marche même lente et de courte durée, un changement de température suffisent à le rendre dyspnéique; le repos calme cette dyspnée et la respiration redevient normale.

L'examen de *l'appareil cardio-vasculaire* montre un pouls mou, fréquent. Le cœur est de volume normal, quelquefois légèrement hypertrophié;

l'auscultation peut révéler la présence de souffles extra-cardiaques. Les carotides sont battantes; au niveau des jugulaires, on entend souvent un souffle intense sur lequel ont insisté Potain et Barié.

Les hémorragies, rares dans l'anémie de Biermer, paraissent le plus souvent être la cause plutôt que l'effet de l'anémie pernicieuse. Elles surviennent au niveau de la peau, des muqueuses buccale, linguale, conjonctivale, au niveau de la rétine, entraînant des troubles de la vue.

Tous ces symptômes de l'anémie pernicieuse sont assurément connus depuis longtemps, et nous n'avons pas la prétention d'y avoir apporté aucune modification. Il existe cependant, au cours de l'anémie pernicieuse, une particularité symptomatique que nous avons eu l'occasion d'observer et que nous tenons à mentionner ici, car elle nous paraît inédite : *c'est le pouls unguéal*.

Ses caractères sont semblables à ceux que l'on observe dans l'insuffisance aortique. C'est une coloration rosée plus nette de l'ongle synchrone du pouls et une décoloration dans l'intervalle de chaque diastole artérielle.

Dans l'insuffisance aortique, son mécanisme est dû à l'intensité de la systole cardiaque qui entretient l'intermittence du courant; les pulsations, or-

dinairement limitées aux artères, passent dans les capillaires sous-unguéaux.

Dans le cas présent, deux éléments bien différents doivent être invoqués à notre avis :

Le premier, c'est l'extrême fluidité du sang, qui a perdu une notable partie de sa viscosité.

Le second, l'hypotonie des vaisseaux, en particulier des fines artérioles et des capillaires qui cèdent aux ondées sanguines lancées par le cœur, quoique celles-ci puissent être affaiblies et en tout cas ne soient jamais renforcées.

Quelle est la valeur de ce symptôme?

Nous ne pouvons la préciser, ne l'ayant observé qu'une seule fois. Nous avons cru bon de le signaler cependant, en vue de recherches nouvelles, si d'autres auteurs le rencontrent. Dans le cas publié plus loin, notre malade ne présentait aucun signe clinique ou radiologique d'insuffisance aortique.



EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic et l'évolution des anémies pernicieuses sont essentiellement variables suivant leur étiologie.

Dans les *anémies symptomatiques*, le pronostic sera fonction de l'étiologie, car avant tout traitement il faut supprimer la cause de l'anémie; nous aurons l'occasion de voir les difficultés auxquelles on s'expose dans l'anémie pernicieuse gravidique, mais aussi les heureux résultats que l'on obtient.

Quand aucune étiologie ne peut être reconnue, on se trouve en présence d'une anémie pernicieuse cryptogénétique; le pronostic est surtout basé sur les examens successifs du sang; l'absence de signe de rénovation sanguine fait porter le diagnostic d'anémie aplastique au pronostic toujours fatal.

La maladie de Biermer, abandonnée à elle-même, s'aggrave de jour en jour, la faiblesse devient extrême, les œdèmes se généralisent, l'anorexie est totale. La malade se cachectise, il reste plongé dans

une torpeur souvent profonde, il s'éteint peu à peu.

Au contraire, traité à temps par les méthodes dont nous discuterons l'efficacité, le malade atteint d'anémie plastique voit très souvent son état s'améliorer; les signes de gravité s'estompent, l'examen du sang montre une augmentation du nombre des hématies, une diminution de la valeur globulaire, de la leucocytose. La guérison survient après un temps assez variable; dans nos observations, elle est en moyenne de deux à trois mois; une de nos malades est même sortie de l'hôpital au bout de trois semaines, très améliorée.

Il conviendra d'ailleurs de surveiller les sujets guéris et de leur recommander un traitement sévère pendant encore plusieurs mois.

FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques de l'anémie pernicieuse, si l'on considère l'étiologie de l'affection, peuvent être nombreuses; nous n'insisterons ici que sur les formes qu'elle revêt d'après la prédominance de tel ou tel symptôme, et nous décrirons :

Des formes digestives, pseudo-cancéreuses; il s'agit alors de malades qui depuis longtemps présentent un facies d'une pâleur cireuse; ils maigrissent, ils se plaignent de douleurs gastriques sourdes, continues; l'état anémique s'accompagne de vomissements; l'anorexie, d'abord élective pour les viandes, se généralise.

Le syndrome neurologique domine fréquemment la symptomatologie de l'anémie pernicieuse et les *formes neuro-anémiques* ont souvent été décrites. Leichtenstern, en 1884, publia la première observation de troubles neurologiques avec anémie, mais n'associa pas les deux facteurs nerveux et anémique et prit son malade pour un tabétique atteint

d'anémie grave. C'est en réalité à Lichteim que revient l'honneur d'avoir noté la coexistence d'une anémie et des troubles neurologiques. Il résulte des travaux de Guillain, Mathieu, Roger, Olmer, que les syndromes neuro-anémiques prédominent après la quarantaine et se traduisent soit par des signes médullaires, soit par des signes psychiques, soit par des signes polynévritiques.

Les troubles, surtout nets aux membres inférieurs, consistent dans une atteinte grossière de la sensibilité profonde et une intégrité presque complète de la sensibilité superficielle, mais les signes pyramidaux sont souvent très nets et l'ensemble clinique le plus fréquemment rencontré est celui de la sclérose combinée, ou dégénérescence sub-aiguë de la moelle.

Dans leur *Etude sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse*, Chauffard et Lœderich décrivent une *forme ictérique* ou subictérique, dont l'ictère évolue de façon continue ou par poussées. Cet ictère serait dû à l'insuffisance du foie, qui ne pourrait détruire le pigment sanguin en excès.

La *forme fébrile*, considérée comme plutôt rare, nous paraît assez fréquente, et dans les observations que nous publions nous l'avons plusieurs fois notée; elle se traduit par une courbe irrégulière avec des accès allant jusqu'à 40°.

Spontanément ou sous l'influence du traitement, l'anémie pernicieuse peut évoluer par phases d'aggravation et de rémission. Cette forme, que l'on appelle parfois *anémie pernicieuse de Runeberg*, est notée dans une de nos observations.

L'anémie pernicieuse cryptogénétique est rare chez l'enfant; la symptomatologie est la même que chez l'adulte, le foie et la rate sont cependant souvent augmentés de volume, l'évolution est rapide et le pronostic très grave. Chez le nourrisson et le nouveau-né, les cas d'anémie pernicieuse sont rares; l'évolution est la plupart du temps favorable.

A l'examen de notre malade atteinte d'anémie pernicieuse gravidique, nous nous sommes demandé si cette forme d'anémie présentait une symptomatologie particulière; nous avons noté un œdème assez important de la face et des membres inférieurs, des traces d'albumine, une dyspnée intense; la rate n'était pas percevable. Avec certains auteurs, nous pensons que l'œdème et la dyspnée sont plus fréquents dans l'anémie pernicieuse gravidique que dans les autres anémies graves.

LE SANG DANS L'ANEMIE PERNICIEUSE

Nous allons décrire le sang de l'anémie pernicieuse à forme plastique avec rénovation sanguine faite par la moelle osseuse.

Ce sang nous apparaît pâle, rosé, peu visqueux. Il tache peu le papier filtre et le centre rouge de la tache s'entoure d'une auréole rose pâle.

La *numération globulaire* montre toujours des chiffres globulaires très abaissés; au début de l'affection, le nombre oscille entre 1 et 2 millions; dans les cas graves, il descend jusqu'à 500.000 et même plus bas. Dans l'ensemble, le diamètre des hématies est augmenté; c'est la mégaloctose, symptôme précoce de la maladie.

Les hématies apparaissent également déformées, déformations en raquette, en poire, en gourde, en bissac; leurs diamètres sont inégaux, et Aubertin a noté l'intérêt qu'il y avait à établir une courbe du nombre des hématies d'après leur diamètre, dans

l'anémie pernicieuse plastique le sommet de la courbe étant moins élevé que normalement et la base très large allant de $6\ \mu\ 5$ à 12 et $13\ \mu$. Les hématies présentent aussi dans l'anémie pernicieuse vis-à-vis de l'éosine une grande inégalité de coloration, coloration inégale dans son intensité et dans sa répartition dans un même globule. Les globules normaux se colorent de façon plus forte que chez les sujets sains; ils sont anormalement touchés par les colorants basiques.

Ainsi, *poikilocytose*, *anisocytose*, *hyperchromie*, *polychromatophilie* sont des phénomènes fréquents et souvent accusés dans l'anémie pernicieuse plastique. Certains auteurs considèrent même l'*hyperchromie* comme un des signes hématologiques capitaux de l'anémie pernicieuse plastique.

Hématies nucléées. — Leur présence est presque constante au cours des anémies; les plus fréquentes sont des hématies à noyau pyénotique, de taille ordinaire : normoblastes, et des hématies à noyau volumineux, de grande taille : *mégalo blastes*; ces derniers accompagnent une anémie grave avec déglobulisation intense. On peut aussi trouver des microblastos dont le noyau n'est entouré que d'une mince auréole de protoplasme. Mais d'autres aspects globulaires apparaissent également avec figures de division directe, de karyokinèse, de dé-

générescence du noyau; parmi ceux-ci, nous noterons les restes nucléaires de Jolly et les anneaux de Cabot.

Signalons enfin les *hématies ponctuées* à granulations basophiles et surtout les *réticulocytes*, formes jeunes d'hématies à granulations filamenteuses dont le nombre varie en général de 5 à 6 %.

Le taux de l'hémoglobine oscille entre 20 et 40 %; il est bas et peut même descendre au-dessous de 20 %; dans une de nos observations, il est de 16 %.

La valeur globulaire est augmentée, et pour les auteurs allemands ce signe hématologique est pathognomonique; Aubertin le discute, car dans toutes les anémies avec moins de 1 million d'hématies, la valeur globulaire augmente.

La viscosité du sang est très diminuée, et ceci nous semble être une des causes du phénomène clinique que nous avons observé une fois : le pouls unguéal.

La coagulation du sang est plutôt diminuée; l'irrétectilité du caillot, considérée par Hayem comme confirmative du diagnostic, n'est pas d'observation courante.

Le nombre total des *leucocytes* est bas dans l'anémie pernicieuse; les chiffres trouvés varient autour de 2.500. Mais, au cours des épisodes infec-

tieux, ce nombre augmente; plusieurs de nos observations le soulignent. Merklen et Wolff ont signalé dans certains cas une légère réaction myéloïde; l'examen hématologique de la malade G... (obs. I) confirme ce fait.

La résistance globulaire est plutôt diminuée, surtout aux moments des poussées de déglobulisation (Weissenbach).

Quel pronostic peut faire porter un examen de sang de malade atteint d'anémie pernicieuse?

Ce pronostic peut être *favorable* si, à la faveur du traitement, l'on voit le nombre des hématies croître rapidement et s'acheminer vers son taux normal. Dès le début, nous assistons à une *crise réticulocytaire*; le pourcentage des réticulocytes peut passer de 5 à 18 et 20 %. Les *hématies nucléées* augmentent; dans une de nos observations avec guérison, nous notons dès le début, sous l'influence du traitement, 7 % de mégaloblastes au lieu de 2 %. Enfin, les hématies perdent progressivement leurs formes anormales, la diminution de la valeur globulaire accompagnant la disparition de l'anisocytose et de la poïkilocytose.

Si la méthode de Whipple a multiplié les cas

d'anémie pernicieuse à pronostic favorable, l'affection n'en garde pas moins une réelle gravité, et, malgré le traitement intensif et bien suivi, l'examen hématologique nous montera encore assez souvent une déglobulisation intense, une absence de crise réticulocytaire, une disparition des hématies nucléées qui feront porter un pronostic *fatal*. Quelquefois même, certains auteurs ont signalé un véritable dernier effort de la moelle osseuse avec poussée réticulocytaire avant son épuisement complet.

Enfin, dans les cas douteux, tant au point de vue pronostic que diagnostic, il conviendra de pratiquer une *ponction sternale* à hauteur du deuxième ou troisième espace intercostal, en dehors de la ligne médiane, qui révélera le caractère capital, mais non toutefois pathognomonique, de l'anémie pernicieuse plastique : la *mégaloblastose* plus ou moins intense.

TRAITEMENT DE L'ANÉMIE PERNICIEUSE SES DIFFICULTES

Il est trop évident que, dans certaines anémies symptomatiques, d'origine soit infectieuse, soit toxique, soit parasitaire, donnant lieu à des hémorragies continues, la suppression de la cause entraîne un effet immédiat. Mais nous voulons parler ici surtout des anémies pernicieuses dont la cause nous échappe complètement et que nous ne pouvons aborder directement.

Les *traitements anciens* : traitement hygiénique par le repos absolu, le régime alimentaire tonique, le confort et la propreté, les traitements par le fer, l'arsenic, le sérum sanguin, la moelle osseuse, étaient des méthodes certainement utiles, mais non définitives, et en 1906 Agasse-Lafont terminait sa thèse par ces mots : « De tous les traitements préconisés, ce sont ceux à action stimulante qui donnent le plus de chance de guérison peut-être, en

tout cas de rémission : l'arsenic, la moelle osseuse, la radiothérapie, la sérothérapie. » Rémission et non guérison, telle était donc sa conclusion.

Les *traitements modernes* de l'anémie pernicieuse par les méthodes de Whipple, de Castle, par les transfusions sanguines répétées, que Walinski associe à des injections d'insuline, ont donné des résultats vraiment remarquables. Nous décrivons leurs principes et nous discuterons l'efficacité de certains de ces traitements d'après notre expérience.

Méthode de Whipple. — En 1925, Whipple écrivait : « L'alimentation avec du foie de bœuf est l'agent le plus puissant de régénération de l'hémoglobine et des globules rouges. » Minot et Murphy appliquèrent les premiers la méthode expérimentale de Whipple et obtinrent 45 guérisons d'anémie pernicieuse cryptogénétique. En France, en Belgique, la méthode nouvelle fut bientôt appliquée et de nombreux cas de guérison furent publiés.

En quoi consiste-t-elle ? Son principe est simple : on fait absorber au malade en moyenne 200 à 400 grammes de foie de veau par jour. Il est préférable de faire prendre du foie de veau cru, mais son absorption est tellement pénible que l'on s'est ingénié à le présenter sous des formes plus agréables; Fiessinger le donne entre deux tartines de

beurre d'anchois, Splenger le prescrit en purée ou en saucisson.

Aussi, les physiologistes se sont-ils efforcés d'isoler la substance active du foie; en 1927, Cohn préparait le premier extrait hépatique, et depuis les spécialités pharmaceutiques sont devenues nombreuses. L'extrait hépatique, correspondant à des doses précises de foie frais, est injecté par les voies sous-cutanée, intramusculaire et même intraveineuse.

Méthode de Castle. — Attiré par le syndrome digestif de l'anémie pernicieuse et surtout par l'achylie gastrique, Castle, après de multiples travaux, décrit un facteur résultant du contact prolongé du suc gastrique normal et de la viande de bœuf, c'est le « principe antianémique ».

Successivement, on fit absorber (Sturgis, Isaacs, Cormer) de l'estomac de porc à la dose d'une demi-livre par jour, puis de l'estomac sous forme desséchée. Actuellement, les extraits de muqueuse gastrique buvables ou injectables sont les plus employés et les plus pratiques.

Association des deux méthodes. — Les deux méthodes précédentes ayant fait leurs preuves, certains auteurs, comme Fonts, Zermas, Holmer, eurent l'idée de les associer. Cette association parut donner des succès immédiats, puisqu'ils écrivaient

en 1931 : « L'activité du foie et de ses extraits est augmentée de trois ou quatre fois par l'action du lissu gastrique. »

Plus récemment, de véritables combinaisons des deux méthodes ont été étudiées (Mouras, thèse, 1937) et dernièrement Marcel Lombard a rapporté 25 observations d'anémies pernicieuses traitées par un extrait mixte : hépato-gastro-pylorique, introduit par voie parentérale.

Les transfusions sanguines sont le plus souvent employées sous la forme de petites transfusions, qui ont l'avantage de ne pas produire de schok et d'activer la formation de globules rouges.

Cette méthode, employée chez une de nos malades, a donné une amélioration passagère surtout marquée par l'augmentation du nombre des hématies.

Enfin, nous citerons pour mémoire certains traitements récents, dont l'efficacité n'est pas encore démontrée :

- le sérum antiperfringens (Weinberg);
- le kéfir à hautes doses (Faber);
- l'administration de vitamines A;
- le rouge Congo, en injections intraveineuses de 15 à 20 cc. d'une solution à 0,5 % dans de l'eau chlorurée sodique au même taux; c'est la méthode de Massa et Zolezzi.

Valeur de ces méthodes — Leurs difficultés

Nous ne dirons qu'un mot de la méthode de Castle et de la combinaison des méthodes de Whipple et de Castle, dont nous n'avons qu'une faible expérience. Elles ont leurs défenseurs; Wilkinson publie, par exemple, sur 108 cas d'anémie pernicieuse traités par des préparations d'estomac de porc, 92 % de guérisons, et Mourras rapporte dans sa thèse des guérisons par la combinaison des deux méthodes.

La *méthode de Whipple* nous a donné des résultats remarquables, et nous rapportons dans notre thèse 4 cas de guérison. D'ailleurs, son efficacité est unanimement reconnue; sans parler de ses promoteurs, Miot et Murphy, nous citerons les nombreux travaux de Flandrin, Guttman, R. Lévy, et nous ne pourrions donner de meilleure conclusion que celle de Noël Fiessinger : « Il est rare d'observer dans l'histoire de la thérapeutique un succès aussi foudroyant que celui de la méthode de Whipple pour le traitement des anémies. »

Mais l'excellence de la méthode de Whipple ne doit pas nous faire oublier certains défauts, ou mieux, *certaines difficultés d'application*.

Il est souvent très difficile de faire absorber à un malade 200 à 400 grammes de foie de veau cru. Il faut que le malade soit assez intelligent pour

qu'on puisse lui faire comprendre la gravité de son état et l'importance de la thérapeutique qu'on lui applique. Or, nous avons entendu certains de nos malades déclarer : « J'aime mieux mourir que d'absorber cette horreur. » Il appartiendra aux personnes de l'entourage et au médecin de trouver les moyens de faire prendre le foie cru : dans du bouillon, dans du vin; de le présenter légèrement cuit ou sous la forme que nous rappelions plus haut, conseillée par Fiessinger. Mais souvent la répugnance est telle, les troubles digestifs sont si intenses, qu'il est impossible d'obtenir un heureux résultat.

Le médecin se voit obligé de prescrire alors les extraits hépatiques. Les voies d'introduction en sont multiples. Tzank a proposé la voie intraveineuse comme étant la meilleure; pour notre part, les extraits, qu'ils soient buvables ou injectables, ne nous ont pas paru avoir la même efficacité que l'ingestion de foie de veau cru.

Les *transfusions sanguines* n'ont, à notre avis, qu'un rôle de soutien; elles maintiennent le malade au-dessus de l'anémie mortelle, elles donnent à l'organisme les moyens de se défendre et de faire les frais d'une amélioration naturelle. Mais la mort survenue chez la malade soignée par cette méthode, alors que la température baissait, que le nombre

des hématies avait doublé, montre que dans ces anémies le nombre des globules n'est pas tout, même quant à la conservation de la vie, et qu'il y a lieu de tenir compte, comme nous l'avons vu, d'autres éléments sanguins.

Traitement de l'anémie pernicieuse gravidique

Le traitement de l'anémie pernicieuse gravidique pose un problème particulier; nous nous trouvons en effet en présence d'une anémie de cause connue. Quelle conduite tenir?

S'attaquer à la cause, c'est en principe sauver la malade et voir l'anémie évoluer vers la guérison. Longtemps le pronostic de l'anémie gravidique fut considéré comme fatal; aujourd'hui, il est devenu moins sombre, car on admet communément que la grossesse est la véritable cause de l'anémie et que l'avortement thérapeutique est la clef de la guérison (Vincent, thèse, 1927). Aubertin, dans un article de la *Pressé médicale* de janvier 1924, conclut « à la possibilité d'une guérison extrêmement rapide, par le seul fait de l'expulsion du fœtus ». Bardy et Vincent ont confirmé depuis cette thérapeutique souveraine de l'anémie pernicieuse gravidique.

On a recherché la valeur de la méthode de Whipple dans cette anémie symptomatique et l'on

s'est demandé si elle pouvait à elle seule amener la guérison. Nous avons appliqué l'hépatothérapie combinée à de petites transfusions sanguines chez une de nos malades au septième mois de sa grossesse; elle parut donner d'heureux résultats au début, le nombre des hématies passa de 875.000 à 1.680.000 et l'état de la malade s'améliora, mais des hémorragies abondantes survinrent, les symptômes cliniques s'aggravèrent et elle mourut au bout de dix-neuf jours.

Beaufils, dans sa thèse, cite deux cas d'anémie pernicieuse traités par la méthode de Whipple et ayant évolué vers la guérison, les grossesses se terminant normalement, et il conclut : « 1° La guérison de l'anémie pernicieuse gravidique paraît possible, sans passer par l'avortement thérapeutique; 2° Le pronostic de la survie de l'enfant, encore plus sombre que celui de la mère, est susceptible d'amélioration. »

Les *transfusions sanguines* ont dans l'anémie gravidique une efficacité remarquable, plus que dans toute autre anémie; elles ont le grand mérite de donner à l'organisme des moyens de défense par l'augmentation nette du nombre des globules rouges et de mettre la parturiente à l'abri des graves complications hémorragiques de l'accouchement normal ou provoqué.

Walinski a associé les injections d'insuline à la méthode de Whipple et aux transfusions sanguines; elles auraient l'avantage de les rendre plus efficaces et de diminuer les accidents de schok.

L'anémie pernicieuse gravidique garde donc toujours un pronostic grave; tant que l'anémie reste modérée, elle semble à notre avis justiciable de la méthode de Whipple, qui a donné des résultats heureux. Mais si l'anémie s'accompagne de déglo-
lisation intense, on devra avoir recours à l'avortement thérapeutique, véritable traitement étiologique, malgré les dangers qu'il comporte. Les transfusions sanguines, petites et répétées, avant et après l'intervention, seront un adjuvant très utile.

Terminons ce chapitre du traitement des anémies pernicieuses en notant la *bénignité relative de l'anémie post-gravidique* et les résultats remarquables obtenus par la méthode de Whipple dans quatre cas que nous publions plus loin :

Dans notre observation II, la malade, entrée pour anémie pernicieuse survenue deux mois après son accouchement, sort complètement guérie, avec 4 millions de globules rouges au lieu de 950.000 à son entrée.

Dans l'observation III, en deux mois, le nombre des hématies passe de 1.600.000 à 4 millions.

Dans l'observation IV, la malade, atteinte d'ané-

mie pernicieuse post-gravidique, sort au bout de quatre semaines, très améliorée.

Dans l'observation V, en deux mois et demi, le nombre de globules passe de 1.700.000 à 4 millions; la malade sort guérie; elle était entrée pour anémie post-gravidique.

Nous tenions à grouper ces quatre observations dans ce chapitre, pour montrer en un court résumé les résultats heureux que nous a donnés la méthode de Whipple, employée dès le début de l'affection, et l'évolution en général favorable de l'anémie pernicieuse post-gravidique.

Aussi, pour conclure, nous pensons volontiers avec E. Weill que « la méthode de Whipple se montre d'une régularité parfaite, telle qu'aucune méthode ne peut jusqu'alors lui être comparée ».

OBSERVATIONS

Observation I.

M^{me} C..., âgée de 35 ans, cultivatrice, se présente à nous le 4 avril 1937. Elle rentre à l'Hôtel-Dieu pour fatigue générale. Elle est enceinte de sept mois; ses dernières règles remontent au 20 août 1936. Le début de la grossesse se passe sans vomissements, sans altération de l'état général.

Jusqu'au mois de février, la grossesse continue à évoluer normalement; à cette date, la malade consulte le D^r L... pour des aphtes de la bouche. Le praticien diagnostique également une bronchite qui guérit rapidement.

La malade reprend son travail pendant une quinzaine de jours, mais ses forces diminuent, elle s'alite bientôt; peu à peu, elle se sent envahie par une faiblesse très grande, elle devient incapable d'aucun effort, de l'œdème malléolaire apparaît. Elle se plaint aussi de dyspnée, de palpitations, qui,

Son facies est bouffi, les paupières sont gonflées; au moindre mouvement, l'oblige à s'arrêter et à s'asseoir.

En résumé, depuis deux mois, la malade, pâle, a vu ses forces décroître et son appétit diminuer progressivement. A l'interrogatoire, la malade nous apprend que son père est mort à 54 ans, de congestion pulmonaire, et que sa mère est bien portante. Elle appartient à une famille de onze enfants, dont deux sont morts en bas âge. Elle a actuellement quatre enfants, qui ont respectivement 7, 5, 4 et 2 ans, et n'a jamais fait de fausses couches. Les grossesses antérieures se sont passées sans la moindre complication; seul, le premier accouchement a nécessité une application de forceps.

A l'examen de la malade, une chose frappe d'emblée : c'est la pâleur de son teint; cette pâleur est plutôt jaunâtre, presque cireuse; elle semble exsangue; la rougeur des pommettes de cette femme, qui a toujours habité la campagne, a complètement disparu.

Elle est abattue, prostrée, dans un état lamentable de misère physiologique et intellectuelle. Elle répond difficilement aux questions qu'on lui pose et semble d'ailleurs mal les comprendre. Elle n'est capable d'aucun effort et ne peut s'asseoir seule dans son lit.

on note de l'œdème périmalléolaire. La peau du corps est blanchâtre, les muqueuses sont décolorées.

Notre examen se porte d'abord sur l'*appareil digestif*, car la malade accuse une anorexie complète, elle a des nausées et quelques vomissements. La langue et la face interne des joues présentent des ulcérations blanchâtres, peu profondes; ce sont des aphtes. On ne note pas de glossite de Hunter. Le foie est de volume normal, la rate n'est pas perceptible.

L'examen de l'*appareil cardio-vasculaire* permet de distinguer plusieurs symptômes : on trouve, au niveau de la pointe, un léger souffle systolique, qui semble être un souffle anémique. Au moindre effort, la malade se plaint de palpitations; l'auscultation des vaisseaux du cou ne nous révèle pas le bruit de « roue » caractéristique; la tension artérielle au Pachon est de 12-6. Le pouls bat à 80; il est mou, dépressible, difficile à percevoir.

Le *système nerveux* paraît indemne; il n'y a pas de trouble de la sensibilité. pas de signes pyramidaux, les réflexes rotuliens sont un peu diminués.

L'examen de l'*appareil respiratoire* est négatif.

L'étude de la *grossesse* nous montre un abdomen normalement augmenté de volume; la malade sent remuer; le fœtus est en présentation céphalique;

les bruits du cœur sont perçus à gauche; la tête est mobile.

Depuis que la malade s'est alitée, on a constaté la persistance d'une légère température aux environs de 38°. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

Devant ce tableau clinique, on pose le diagnostic d'anémie pernicieuse progressive d'origine gravidique et l'on fait une numération globulaire qui confirme le diagnostic.

Numération du 4 avril :

Globules rouges	875.000
Taux d'hémoglobine	16 %
Globules rouges nucléés	1 %
Mégaloblastes	5 %
Globules blancs	3.125
Polynucléaires neutrophiles	72,5
Polynucléaires éosinophiles	1,4
Lymphocytes	13
Petits mononucléaires	11,7
Monocytes	0,7
Myélocytes neutrophiles	0,7
Valeur globulaire	0,9

Les hématies présentent des signes de poïkilocytose peu marquée et d'anisocytose.

Aussitôt le diagnostic d'anémie pernicieuse gravidique posé, le traitement est institué; la malade

est mise au régime de Whipple par l'absorption de foie de veau cru, mais les vomissements deviennent si nombreux, l'intolérance gastrique est telle que la méthode doit être appliquée d'une façon différente; on lui donne de l'hépatrol buvable et on lui fait deux fois par jour 5 cc. d'hépatrol injectable.

Les symptômes d'anémie demeurant très graves, on applique la méthode des petites transfusions sanguines répétées : le 5 avril, on effectue une première transfusion de 120 cc.; le 8, une seconde de 130 cc.; le 11, une troisième de 150 cc., et le 16, une quatrième de 200 cc. Ces transfusions s'effectuent normalement, sans aucun accident de schok, et elles apportent à la malade un grand bien-être; la température tombe à 37°, le pouls se régularise, le facies est moins « pâleur de mort », mais les troubles digestifs restent toujours intenses.

Le 19 avril, on refait une nouvelle numération qui confirme l'amélioration :

Globules rouges	1.680.000
Globules blancs	3.125

Mais cette amélioration est de courte durée; dès le 20 avril, la malade est prise d'un symptôme alarmant, elle a un épistaxis qui s'arrête par tamponnement, mais jusqu'au lendemain elle rejette des crachats de sang dégluti.

Enfin, dans la nuit du 21 au 22, les signes digestifs et cardiaques s'aggravent subitement : les vomissements deviennent incoercibles, le pouls est petit, filant, la dyspnée augmente, et le 22 avril, à 10 heures, la malade meurt d'un collapsus cardiaque.

Observation II.

M^{me} G..., âgée de 28 ans, est envoyée à l'Hôtel-Dieu de Rennes sur les conseils de son médecin, le D^r D... Elle entre dans le service du professeur Le Damany le 18 février 1938.

Le 21 décembre, elle a accouché à huit mois et demi de grossesse, d'un enfant mort le 28. Depuis le septième mois, elle présentait un œdème généralisé sans affection cardiaque, ni modification des urines. Après son accouchement, le 15 janvier, elle a fait une phlébite de la jambe droite avec métrite purulente et atteinte probable des annexes du côté droit. L'état de la malade s'améliorait progressivement, quand l'attention de son médecin a été frappée par une série de symptômes nouveaux.

En effet, son teint, autrefois rosé, prend une pâleur de plus en plus intense, elle n'a pas d'appétit, ses forces l'abandonnent; devant cette symptomatologie alarmante, le D^r D... conseille à la malade d'entrer à l'hôpital.

A l'examen clinique, nous sommes frappés par la pâleur du visage presque verdâtre; les muqueuses sont décolorées, l'haleine est fétide, on note un battement des jugulaires. La malade se plaint de ne pouvoir faire un mouvement; elle est amaigrie, sa température est de 38°2, son pouls très rapide est de 140 pulsations à la minute.

A l'examen du cœur, nous notons, outre la tachycardie, un souffle systolique de la base, souffle apparaissant et disparaissant tour à tour, donc extra-cardiaque; à l'auscultation des jugulaires : frémissement cataire. La tension artérielle est de 9-5.

L'abdomen est souple, non douloureux à la palpation. La malade n'a aucun appétit, elle présente quelques vomissements.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes, la rate est percutable.

Les examens de l'appareil respiratoire et du système nerveux sont normaux. L'analyse des urines montre des traces d'albumine.

Au toucher vaginal, le cul-de-sac droit est douloureux avec un léger empâtement.

La pâleur, l'asthénie et les signes digestifs orientent le diagnostic vers une anémie grave et un examen de sang est demandé au laboratoire le 9 février :

Globules rouges	950.000
Poikilocytose	+
Anisocytose	+
Globules blancs	6.000
Polynucléaires neutro	63
Polynucléaires éosino	1,5
Lymphocytes	17
Petits mononucléaires	14
Monocytes	3
Hématies ponctuées	5
Mégaloblastes	2
Normoblastes	5
Valeur globulaire	1,6

La malade est traitée par la méthode de Whipple avec une dose d'environ 300 grammes de foie de veau cru; ce traitement est assez bien toléré; un nouvel examen hématologique pratiqué le 17 février donne :

Globules rouges	1.400.000
Mégaloblastes	6
Normoblastes	3
Globules blancs	12.000

Notons le nombre des globules blancs, qui accompagnent la légère infection puerpérale. Le traitement est suivi avec une remarquable assiduité; le 3 mars, le nombre des globules rouges monte à

1.900.000, le 16 mars à 2.500.000, le 5 avril à 3.000.000; enfin, le 22 avril, après trois mois d'hépatothérapie, la formule sanguine donne en résumé :

Globules rouges	4.000.000
Globules blancs	8.500
Polynucléaires neutro	50
Polynucléaires éosino	8
Lymphocytes	17
Myélocytes neutrophiles	2
Myélocytes éosinophiles	1

Le 23 mai, la malade sort de l'hôpital complètement guérie. Nous l'avons revue depuis; son état général demeure excellent.

Observation III.

La malade, M^{me} D..., âgée de 30 ans, se présente à l'hôpital pour anémie. Dans ses antécédents nous ne notons aucune maladie grave; elle aurait fait seulement une salpingite bénigne. Elle a eu six grossesses antérieures; les six enfants sont en bonne santé.

Il y a un mois, le 5 janvier 1938, notre malade a accouché de deux jumeaux vivants; la délivrance s'est effectuée normalement. Au bout de dix à douze jours, elle commence à reprendre ses occupations; elle nourrit au sein ses deux enfants; cet

allaitement, dit-elle, la fatigue énormément. Peu à peu, son facies pâlit, au moindre mouvement elle est prise d'essoufflements, son appétit diminue. A son entrée à l'Hôtel-Dieu, la température est de 38°4, le pouls à 110. Elle est abattue, prostrée; elle répond mal aux questions posées.

L'examen du tube digestif ne révèle pas de glossite de Hunter, les vomissements sont rares, l'anorexie est presque complète, le foie est normal, la rate n'est pas perceptible.

A l'auscultation du cœur, on note à la pointe un souffle systolique de faible intensité qui disparaît en position assise; la tension artérielle est de 12-8.

Le système nerveux est indemne, pas de troubles de la sensibilité profonde, pas de troubles moteurs.

Les urines sont normales, sans sucre ni albumine. Le toucher vaginal ne montre pas d'infection utérine ou annexielle.

Le jour même de l'entrée de la malade, une numération globulaire est faite, qui montre :

Globules rouges	1.900.000
Anisocytose	+
Hématies ponctuées	8
Normoblastes	5
Mégaloblastes	2
Globules blancs	8.500
Polynucléaires neutrophiles ..	53

Polynucléaires éosinophiles ..	4,5
Lymphocytes	31,4
Petits mononucléaires	4
Myélocytes neutrophiles	5,1
Cellule souche	0,5
Promyélocytes	0,5

La méthode de Whipple, qui venait de nous donner un heureux résultat chez M^{me} G... (obs. II), est immédiatement appliquée. La malade absorbe tous les jours de 300 à 400 grammes de foie de veau cru; cette absorption provoque des vomissements, mais dans l'ensemble l'hépatothérapie est subie de façon satisfaisante.

Le 3 mars, après quinze jours de traitement, un nouvel examen donne :

Globules rouges	3.200.000
Normoblastes	4
Erythroblastes	12
Mégaloblastes	5
Poïkilocytose	+
Anisocytose	+
Polychromatophilie	+
Globules blancs	3.100

Après vingt-cinq jours d'hôpital, la malade, qui se trouve très améliorée, qui voit ses joues se recolorer, son appétit renaître, quitte le service pour

retourner à sa nombreuse famille. Depuis, malgré un traitement beaucoup moins sévère, nous savons qu'elle a complètement guéri.

Observation IV.

M^{me} Solange B..., âgée de 17 ans, entre à l'hôpital le 25 juillet 1935 pour température à 39° et asthénie. La malade a joui jusqu'à cette date d'une parfaite santé; son père est vivant et bien portant; sa mère est morte à 47 ans d'une cardiopathie.

Le 1^{er} juin, M^{me} B... accouche à la maternité de Rennes d'une fille; l'accouchement se passe normalement pour une primipare, sans hémorragie ni autres complications. Au moment de l'allaitement, la malade fait au dixième jour une première lymphangite du sein droit et une seconde du sein gauche vers le dix-huitième jour.

Rentrée chez elle au début de juillet, elle continue l'allaitement de son enfant au sein, mais peu à peu elle sent ses forces l'abandonner, elle est prise de céphalées violentes, qui disparaissent au repos; la température oscille entre 37°5-38°.

Vers le 18 juillet, ces symptômes ne s'améliorant pas, elle garde le lit d'une façon continue; la température monte à 39°, où elle se maintient depuis. Et maintenant apparaissent des aphtes sur toute la muqueuse buccale.

Le 25 juillet, à son entrée dans le service, on note une céphalée tenace, une asthénie persistante, une pâleur qui, au dire de la malade, s'accroît de jour en jour. L'examen montre quelques taches rosées, lenticulaires, disparaissant à la pression, sur l'abdomen, un gargouillement dans la fosse iliaque droite, une dissociation du pouls et de la température.

Les *troubles digestifs* sont légers et consistent dans quelques nausées; l'appétit est conservé, le foie n'est pas augmenté de volume, la rate est perceptible.

A l'*auscultation du cœur*, on entend un souffle systolique dont le maximum est à la base et dont le timbre est variable.

Nous ne notons aucun signe d'atteinte pulmonaire ou nerveuse. L'ensemble clinique, que nous venons de décrire, fait porter le diagnostic de typhoïde et le séro-diagnostic montre un résultat positif pour le bacille d'Eberth. Mais ce diagnostic ne nous satisfait pas entièrement, étant donné la « pâleur de mort » du sujet, et un examen hématologique est demandé au laboratoire, qui justifie notre hésitation :

Globules rouges	1.600.000
Hématies ponctuées	1 %
Mégalo-plastes	3 %

Globules blancs	5.000
Polynucléaires neutrophiles ..	51,5
Polynucléaires éosinophiles ...	6,8
Lymphocytes	28
Grands mononucléaires	6,2
Petits mononucléaires	3,4
Monocytes	4,1

La malade est soumise au traitement par le foie de veau à la dose de 200 à 400 grammes par jour; ce traitement facilement toléré donne un résultat remarquable, et elle sort au bout de deux mois, complètement guérie avec plus de 4.000.000 de globules rouges. L'évolution de sa typhoïde s'était faite normalement, sans aucune complication intestinale.

Observation V.

M^{me} M., âgée de 34 ans, ménagère, entre à la maternité le 2 novembre 1933. Mère de 2 enfants bien portants, elle n'a jamais fait de maladie grave; il n'y a rien d'important à signaler dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux.

Le 3 novembre, elle accouche normalement d'un enfant vivant, puis peu à peu elle sent ses forces décroître, son teint devient pâle, elle est prise de vomissements, elle n'a pas d'appétit; elle devient

somnolente. On note à son examen une décoloration de la peau et des muqueuses. Cinq jours après son accouchement, la température monte rapidement jusqu'à 39°5, le pouls bat à 150 pulsations à la minute, de l'herpès labial apparaît.

L'examen de l'utérus ne traduit aucune infection, les lochies sont rosées, d'odeur normale, on ne note pas d'abcès ou de lymphangite du sein, pas de phlébite. Les hémocultures et le séro-diagnostic sont négatifs.

La percussion des poumons montre une submatité dans la fosse sous-épineuse gauche, des râles muqueux, du retentissement de la voix; devant l'ensemble de ces symptômes l'on pense à une anémie pernicieuse d'origine bacillaire; mais la température baisse en quelques jours, les signes pulmonaires disparaissent, l'examen des crachats reste négatif et l'on porte le diagnostic de maladie de Biermer.

L'examen du *système nerveux* montre des troubles de la sensibilité profonde, avec signe de Romberg, les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis, mais les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation.

Le foie de veau, à la dose de 300 grammes par jour, est administré à la malade et amène une amé-

lioration rapide, concordant avec les numérations globulaires.

En effet, un premier examen pratiqué le 20 novembre avait montré un taux de 1.700.000 hématies avec anisocytose et polychromatophilie, présence de mégaloplastes et augmentation de la valeur globulaire.

Un second effectué le 15 décembre souligna l'évolution favorable avec 2.800.000 hématies et une diminution de la valeur globulaire.

Après deux mois de traitement, la malade sort de l'hôpital complètement guérie, avec un nombre de globules rouges presque normal.

Observation VI.

M^{me} P. L., âgée de 24 ans, entre à l'Hôtel-Dieu de Rennes le 4 août 1936, pour anémie.

Le 10 juillet, elle a accouché d'un enfant vivant après une grossesse sans incident notable. Les suites de couches furent normales.

Dans ses antécédents héréditaires ou personnels on ne signale rien d'important. Jusqu'ici, notre malade avait mené une vie normale; deux ans plus tôt, en 1934, elle a eu un premier enfant, qui est en excellente santé.

Actuellement et depuis quelques semaines, elle

se sent prise d'une fatigue extrême, elle est très pâle, ses forces l'ont complètement abandonnée; elle refuse toute nourriture, elle a des vomissements fréquents.

Devant sa pâleur, son état prostré, son anorexie, l'on pense à une anémie grave et l'on fait un examen du sang qui donne :

Hématies	1.400.000
Poïkilocytose	+
Anisocytose	+
Globules blancs	4.000
Valeur globulaire	1,4

Le traitement par la méthode de Whipple est institué, il est bien supporté, la malade absorbe 300 grammes de foie de veau cru par jour.

Malgré le traitement, les symptômes s'aggravent et, au bout de 15 jours, apparaît un symptôme sur lequel nous tenons à insister : le pouls unguéal. Ce phénomène très net persista jusqu'au collapsus final; il était même extrêmement prononcé, les alternatives de pâleur et de rougeur se voyaient sans aucune pression sur les ongles.

Pendant la durée de la maladie, aucun souffle d'insuffisance aortique ne fut perçu. Les bruits du cœur étaient normaux. La cause habituelle du pouls capillaire, après des auscultations répétées

et vaines, après un examen radiologique, faisait complètement défaut.

Notre malade est morte le 16 septembre 1936; son autopsie n'a pu être faite.

CONCLUSIONS

1° A tous les symptômes si nombreux des anémies pernicieuses symptomatiques ou cryptogénétiques, nous pouvons en ajouter un autre, simple curiosité sans doute, mais cependant intéressant à rechercher : c'est le pouls *unguéal*.

Il peut être le résultat d'une insuffisance aortique concomitante; aussi faudra-t-il un examen précis de l'appareil cardio-vasculaire avant de le rattacher à l'anémie pernicieuse.

Sa pathogénie nous semble expliquée par l'extrême fluidité du sang et l'hypotonie vasculaire.

2° Dans le domaine thérapeutique, d'après notre expérience, la méthode de Whipple est la méthode la plus remarquable et le foie de veau cru nous paraît préférable aux extraits.

Cette hépatothérapie s'avère souvent délicate, car l'ingestion de foie de veau cru répugne à certains malades, surtout quand ils présentent des signes digestifs intenses.

L'efficacité du traitement dépend aussi de la rapidité avec laquelle il est établi; plus il est tardif, plus il a de chances d'échouer.

3° Les *transfusions sanguines* petites et répétées semblent être surtout un traitement d'urgence. Elles améliorent l'état du malade et lui permettent d'attendre un traitement plus efficace, mais plus lent.

4° L'*anémie pernicieuse gravidique* garde toujours une gravité spéciale et, dans la presque-totalité des cas, l'on devra recourir à l'avortement thérapeutique ou à l'accouchement provoqué.

5° L'*anémie pernicieuse post-gravidique*, dans les cas que nous rapportons, s'est révélée d'une bénignité relative.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

Vu, le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu, le Président de thèse

L. TANON.

